

(PCT Rule 61.2)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 07 May 1999 (07.05.99) | in its capacity as elected Office |
| International application No. PCT/EP98/04510 | Applicant's or agent's file reference 9366-BioteCon |
| International filing date (day/month/year) 21 July 1998 (21.07.98) | Priority date (day/month/year) 21 July 1997 (21.07.97) |
| Applicant BERGHOF, Kornelia et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

22 February 1999 (22.02.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|--|
| <p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p> | <p>Authorized officer</p> <p>Nicola Wolff</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p> |
|---|--|

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference 9366-BioteCon | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP98/04510 | International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 July 1998 (21.07.1998) | Priority date (<i>day/month/year</i>) 21 July 1997 (21.07.1997) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H21/00, C12Q 1/68 | | |
| Applicant BIOTECON GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE ENTWICKLUNG UND CONSULTING MBH | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 17 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 22 February 1999 (22.02.1999) | Date of completion of this report 24 November 1999 (24.11.1999) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465 | Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0 |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/04510

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-19, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-33, filed with the letter of 15 October 1999 (15.10.1999),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig 1/8 - 8/8, filed with the letter of 15 October 1999 (15.10.1999),
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

See Supplemental Box

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/04510

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

3.

Figures 7, 9 and 10 are inadmissible under PCT Article 34(2)(b), since they introduce sequences which are not included in either the original version of the application or the prior art. The sequences depicted in the aforementioned figures are only an arbitrary part of the sequences filed under the different "Accession Numbers" with the EMBL.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/04510

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|---------------------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-21, 27-29, 31 | YES |
| | Claims | 22-26, 30, 32, 33 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 8, 27, 29, 31 | YES |
| | Claims | 1-7, 9-26, 28, 30, 32, 33 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-33 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: CA-A-2 194 411 (published 6/7/97), same family as EP-A-0 786 519, published 30/7/97)*
- D2: J. Bacteriology, 175, 5091-96 (1993) (EMBL Acc. Number L11530)
- D3: Syst. Appl. Microbiol., 15, 487-501, 1992 (EMBL Acc. Number X68425)
- D4: Machatt M.A. et al., EMBL Acc. Number K01134
- D5: US-A-5 582 975
- D6: WO-A-90/14444
- D7: Green C.J. et al. EMBL Acc. Number L36472

* All citations of D1 refer to document CA-A-2 194 411, except for those which refer to the sequence protocol: these come from EP-A-0 786 519, since the IPEA does not have a copy of the sequence protocol of CA-A-2 194 411. This report is based on the assumption that the sequence protocol in CA is identical with that in EP.

- 1) The amendments are admissible (PCT Article 34(2)(b) (see, however, Box VIII (8))).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/04510

- 2) The subjects of Claims 1-21 are novel (PCT Article 33(2)), since none of the available documents describes a kit with an oligonucleotide such as that referred to in the claims. Although D1 claims a kit (Claim 20), it does not appear to contain any sequence that overlaps with SEQ ID 1.
- 3) The fragments mentioned in D1 which overlap with one of the sequences described in the present application (SEQ ID 3803, 4630, 4751, 4944, 5118, 5119) are excluded by a disclaimer from the scope of protection of Claims 22-26 and 30, 32 and 33 (which are dependent on Claims 22-26). However, owing to the lack of clarity of some of the disclaimers (regarding the disclosures of documents D2, D3 and D7, Figures 7, 9 and 10) (cf. Box VIII, (1)), documents D2, D3 and D7 prejudice the novelty of the subject matter of Claims **22-26, 30, 32 and 33**, since they describe a nucleic acid molecule (with a length of 3360, 2923 and 13214 nucleotides) that hybridises selectively with the RNA or DNA of *Staphylococcus* bacteria and covers the range mentioned in the claims. The sequence of the 79-nt probe described in D2 is clearly excluded from the scope of protection (Figure 8). D2 and D3 therefore prejudice the novelty of the subject matter of Claims 22-26, 30, 32 and 33 (PCT Article 33(2)). In addition, D4 discloses a molecule of *A. Punctata* with 109 nucleotides which contain SEQ ID 2. D4 therefore prejudices the novelty of Claims 30, 32 and 33 (the new claims do not contain any disclaimer relating to this sequence: Figure 9 refers to the sequence disclosed in D3).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/04510

- 4) Claims 1-7, 9-21 and 28 do not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).
- Either D4 or D5 is regarded as the closest prior art.
- Both documents describe nucleic acid molecules from the 23s rRNA region of *S. Aureus* and the use thereof for detecting *S. Aureus*.
- The problem to be solved by the invention can be outlined as follows: the development of an alternative method for detecting *S. Aureus* (Example 1 shows clearly that the invention does **not** address the problem of detecting other species of the *Staphylococcus* genus).
- To solve the aforementioned problem, a person skilled in the art would have considered the teaching of D2, since that document describes in detail a probe that is suitable for detecting *S. Aureus* (cf. page 5092, right-hand column, lines 25-30; Figure 2), the sequence of which is identical to the sequence of the nucleotide positions 21-100 of the current SEQ ID 1. Although the probe described in D2 stems from the 23s rRNA region, which was already known to be advantageous from D4 or D5, it falls outside of the range selected in the two documents.
- Given the above, and since there are no references to unexpected effects, the subjects of Claims 1-7, 9-21 and 28 appear to be obvious.
- In relation to Claims 3 and 28, Example 1 shows that the use of SEQ ID 2 (positions 56-73 of SEQ ID 1) and SEQ ID 3 (127-149) as primer is advantageous. This would, however, support merely the inventive step of the fragment from 56 to 149. Moreover, Claim 28 does not contain any restriction on length,

i.e. it also comprises very small oligonucleotides (e.g. trinucleotides), which do not provide a solution to the problem addressed by the invention.

- 5) Claim 8 appears to involve an inventive step. There is no reference anywhere to show that a kit containing at least one probe with the sequence SEQ ID 2, 3 or 4 is particularly advantageous. D2 describes a probe that contains the sequence SEQ ID 2 (cf. page 5092, column 2, lines 21-27) and is identical to nucleotides 21-100 of SEQ ID 1. However, D2 does not suggest that a fragment of this probe can be used to detect a large number of *S. Aureus* strains without hybridising with other species of the *Staphylococcus* genus (see the results shown in Table 1 of the application). In addition, in view of the explanations provided by the applicants, the 3' end of the sequence SEQ ID 2 appears to be of particular importance in differentiating *S. Aureus* from other *Staphylococcus* species.
- The same arguments apply to Claims 29 and 31, which therefore also involve an inventive step.
- The subject matter of Claim 27 also appears to be inventive, since none of the search report citations refers to the sequence SEQ ID 1 from which the inventive oligonucleotides SEQ 3 and 4 stem.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/04510

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents D1-D7 nor the relevant prior art disclosed therein.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 1) Claims 1 and 22 are unclear (PCT Article 6), since the sequence of the characterising/claimed molecule is not sufficiently defined, as the sequences of the different isolats are different. Moreover, not all of the sequences in the range of -113 to +58 mentioned in the claims are *Staphylococcus*-selective (cf. point 3 below). Consequently, mere reference to the sequence of a range of a *Staphylococcus*-isolat is not sufficient for showing a person skilled in the art clearly and unambiguously which probes are covered by the scope of protection of the claims and which are not. To discover this, a person skilled in the art would have to repeat all the work on which the invention is based, which would be seen as an unreasonable expense. The aforementioned claims should therefore have been deleted or amended by introducing technical features of the nucleic acid molecules.
- 2) Claim 1 is unclear (PCT Article 6): it refers to a kit which is characterised by **more than 1 nucleic acid molecule**, yet only one molecule is mentioned in Claim 1. To overcome this objection, the claim should refer to at least one other nucleic acid molecule characterised by technical features.
- 3) The oligonucleotide with the sequence SEQ ID 2 does **not selectively** hybridise with a group of bacteria of the *Staphylococcus* genus, since it is also found in *A. Punctata* (cf. Machatt et al., EMBL Database Acc. Number K01134). Claims 8-14 are therefore

VIII. Certain observations on the international application

unclear (PCT Article 6).

- 4) Claims 7-10 are unclear (PCT Article 6), since they are dependent on Claim 6, but do not contain all of its features: Claim 6 clearly refers to a molecule with the sequence SEQ ID 1 or with the complementary sequence thereto, whilst Claims 7-10 refer to shorter oligonucleotides.
- 5) Claim 20 is superfluous and therefore violates the requirements of PCT Article 6, since the kits claimed in Claims 15-19 can be used only to differentiate the bacteria to be detected from that which is not to be detected, by means of a difference in at least one nucleotide position, since they are characterised simply by a nucleic acid molecule.
Claim 20 should therefore have been deleted.
- 6) Claim 21 is unclear (PCT Article 6), since it refers to a "nucleic acid molecule as per Claim 6", yet Claim 6 refers to a kit.
- 7) Claims 22-25 are unclear (PCT Article 6), since the excluded sequences are not identified clearly (cf. Figures 7, 9 and 10).
- 8) In addition, the description shows clearly that the invention is based only on the detection of *S. aureus* (Example 1). Consequently, the aforementioned Claims 1 and 22 are also unclear, since they refer to molecules which stem from an undefined *Staphylococcus* species, yet Example 1

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/04510

VIII. Certain observations on the international application

shows clearly that only *S. aureus* is of interest.

7847

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 29 NOV 1999



WIPO PCT

| | | |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9366-BioteCon | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/04510 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/07/1998 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 21/07/1997 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07H21/00 | | |
| Anmelder BIOTECON GESELLSCHAFT et al. | | |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 17 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags 22/02/1999 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 24. 11. 99 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Luzzatto, E Tel. Nr. +49 89 2399 8169  |

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/04510

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-33 eingegangen am 18/10/1999 mit Schreiben vom 15/10/1999

Zeichnungen, Blätter:

1/8-8/8 eingegangen am 18/10/1999 mit Schreiben vom 15/10/1999

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

siehe Beiblatt

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-21,27-29,31 |
| | Nein: Ansprüche | 22-26,30,32,33 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | 8,27,29,31 |
| | Nein: Ansprüche | 1-7,9-26,28,30,32,33 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-33 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

PUNKT I

Abbildungen 7, 9 und 10 sind nicht erlaubbar unter Art. 34(2)(b) PCT, da sie Sequenzen einführen, die weder in der ursprünglichen Fassung der Anmeldung noch im Stand der Technik zu finden sind. Die in den obengenannten Abbildungen gezeigten Sequenzen sind nur ein willkürlicher Teil der mit den verschiedenen "Accession Numbers" bei EMBL eingereichten Sequenzen.

PUNKT V

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: CA-A-2194411 (veröffentlicht 6/7/97), gleiche Familie wie EP-A-786519, veröff. 30/7/97) *

D2: J. Bacteriology, 175, 5091-96 (1993) (EMBL Acc. Number L11530)

D3: Syst. Appl. Microbiol., 15, 487-501, 1992 (EMBL Acc. Number X68425)

D4: Machatt M.A. et al., EMBL Acc. Number K01134

D5: US-A-5582975

D6: WO-A-9014444

D7: Green C. J. et al., EMBL Acc. Number L36472

- * Alle Zitate von D1 beziehen sich auf die CA-A-2194411 Veröffentlichung, ausser denen, die sich auf das Sequenzprotokoll beziehen: Die kommen aus EP-A-786519, denn der IPEA stand das Sequenzprotokoll von CA-A-2194411 nicht zur Verfügung. Dieser Bericht basiert auf der Vermutung, dass das Sequenzprotokoll in CA identisch mit dem in EP ist.

- 1) Die Änderungen sind zulässig (Art. 34(2) (b) PCT) (siehe jedoch Punkt VIII (8) hierunten).
- 2) Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist neu (Art. 33(2) PCT), denn keines der zur Verfügung stehenden Dokumente beschreibt ein Kit mit einem Oligonucleotid wie das, auf das die Ansprüche sich beziehen.
D1 beansprucht zwar ein Kit (Anspruch 20), das aber anscheinend keine Sequenz beinhaltet, die sich mit der SEQ ID 1 überschneidet.

- 3) Die in D1 erwähnten Fragmente, die sich mit einer der in der jetzigen Anmeldung beschriebenen Sequenzen überschneiden (SEQ ID 3803, 4630, 4751, 4944, 5118, 5119) sind durch einen Disclaimer von der Schutzbreite der Ansprüche 22-26 und 30, 32 und 33 (die von den Ansprüchen 22-26 abhängig sind), ausgenommen. Jedoch, wegen der Unklarheit einiger der Disclaimer (bezüglich der Offenbarung von Dokumenten D2, D3 und D7, Fig. 7, 9 und 10), (siehe Punkt VIII (1) hier unten), sind D2, D3 und D7 für den Gegenstand der Ansprüche **22-26, 30, 32 und 33** neuheitsschädlich, da sie ein Nucleinsäuremolekül beschreiben (mit einer Länge von 3360, 2923 bzw. 13214 Nucleotiden), das selektiv mit RNA oder DNA von Staphylococcus Bakterien hybridisiert, und den in den Ansprüchen erwähnten Bereich beinhaltet. Die Sequenz der in D2 beschriebene 79-nt Sonde ist klar genug vom Schutzbereich ausgenommen (Fig. 8). D2 und D3 nehmen somit die Neuheit des Gegenstand der Ansprüche 22-26, 30, 32 und 33 vorweg (Art. 33(2) PCT). Ausserdem offenbart D4 ein Molekül von A. Punctata mit 109 Nucleotiden, die die SEQ ID 2 beinhaltet. D4 nimmt somit die Neuheit der Ansprüche 30, 32 und 33 vorweg (kein Disclaimer bezüglich dieser Sequenz ist in den neuen Ansprüchen zu finden: Fig. 9 bezieht sich auf die in D3 offenbarte Sequenz).
- 4) Ansprüche **1-7, 9-21, 28** beruhen auf keiner erfinderischen Tätigkeit (Art. 33(3) PCT). Als nächster Stand der Technik ist entweder D4 oder D5 zu betrachten. Beide Dokumente beschreiben Nucleinsäuremoleküle aus dem 23s rRNA Bereich von S. Aureus und deren Verwendung zum S. Aureus Nachweis. Das von der Erfindung zu lösende Problem kann wie folgt geschildert werden: die Entwicklung eines alternativen Verfahrens zum Nachweis von S. aureus (dass der Nachweis von anderen Spezies der Gattung Staphylococcus **kein** Teil der Aufgabe der Erfindung ist, zeigt Beispiel 1 unzweideutig). Um das obengenannte Problem zu lösen, hätte der Fachmann die Lehre von D2 in Betracht gezogen, denn D2 beschreibt ausführlich eine zum Nachweis von S. Aureus geeignete Sonde (siehe S. 5092, rechte Spalte, Z. 25-30, fig. 2), deren Sequenz identisch mit der Sequenz der Nucleotidstellen 21-100 der jetzigen SEQ ID 1 ist. Die in D2 beschriebene Sonde stammt zwar aus dem 23s rRNA Bereich, welcher von D4 oder D5 schon als vorteilhaft bekannt war, aber ausserhalb des in den zwei Dokumenten ausgewählten Bereichs.

Angesichts dessen und ohne Hinweise auf unerwartete Wirkungen scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-7, 9-21, 28 naheliegend.

Bezüglich der Ansprüche 3 und 28 zeigt Beispiel 1, dass die Verwendung von SEQ ID 2 (Positionen 56-73 der Sequenz SEQ ID 1) und SEQ ID 3 (127-149) als Primer vorteilhaft ist. Das würde jedoch lediglich die erfinderische Tätigkeit des Fragments von 56 bis 149 unterstützen. Überdies ist Anspruch 28 nicht begrenzt bezüglich der Länge, d.h. er umfasst auch ganz kleine Oligonucleotide (z. B. Trinucleotide), die keine Lösung der der Erfindung zugrundeliegenden Aufgabe darstellen.

- 5) Anspruch 8 scheint auf erfinderischer Tätigkeit zu beruhen. Nirgendwo ist ein Hinweis darauf zu finden, dass ein Kit, das mindestens eine Sonde mit der Sequenz SEQ ID 2, 3 oder 4 enthält, besondere Vorteile aufweist.

D2 beschreibt eine Sonde, die die Sequenz SEQ ID 2 beinhaltet (siehe S. 5092, Sp. 2, Z. 21-27), und die identisch mit den Nucleotiden 21-100 der SEQ ID 1 ist. Jedoch legt D2 nicht nahe, dass ein Fragment dieser Sonde den Nachweis von einer großen Anzahl von *S. aureus* Stämmen erlauben konnte, ohne mit anderen Spezies der Gattung *Staphylococcus* zu hybridisieren (siehe die in Tabelle 1 der Anmeldung gezeigten Ergebnisse). Ausserdem, angesichts der Erklärungen des Anmelders, scheint das 3'-Ende der Sequenz SEQ ID 2 besonders wichtig, um *S. aureus* von anderen *Staphylococcus* Spezies zu unterscheiden.

Die selben Argumente gelten für Ansprüche 29 und 31, die deswegen auch auf erfinderischer Tätigkeit beruhen.

Auch der Gegenstand des Anspruchs 27 scheint erfinderisch zu sein, denn keines der im Recherchenbericht erwähnten Dokumente verweist auf die Sequenz SEQ ID 1, aus der die erfinderischen Oligonucleotide SEQ 3 und 4 stammen.

PUNKT VII

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D7 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

PUNKT VIII

- 1) Ansprüche 1 und 22 sind unklar (Art. 6 PCT), denn die Sequenz des kennzeichnenden/beanspruchten Moleküls ist nicht ausreichend definiert, da sich die Sequenzen der verschiedenen Isolate unterscheiden. Überdies sind nicht alle Sequenzen in dem in den Ansprüchen von -113 bis +58 erwähnten Bereich für *Staphylococcus* selektiv (siehe Punkt VIII(3) unten). Deshalb reicht die bloße Verweisung auf die Sequenz eines Bereichs von einem *Staphylococcus*-Isolat nicht, um dem Fachmann klare und unzweideutige Hinweise zu geben, welche Sonden sich in der Schutzbreite der Ansprüche befinden und welche nicht. Um das zu wissen, müsste er die ganze Arbeit, auf der die Erfindung basiert, wiederholen, was als unzumutbarer Aufwand zu betrachten wäre. Die obengenannten Ansprüche hätten deshalb entweder gestrichen oder durch der Einführung von technischen Merkmalen der Nukleinsäuremoleküle geändert werden sollen.
- 2) Anspruch 1 ist unklar (Art. 6 PCT): er bezieht sich auf ein durch **mehr als 1 Nukleinsäuremolekül** gekennzeichnetes Kit; jedoch ist im Anspruch 1 nur ein Molekül erwähnt. Um diesen Einwand zu beheben hätte der Anspruch sich auf mindestens ein weiteres durch technische Merkmale gekennzeichnetes Nukleinsäuremolekül beziehen sollen.
- 3) Das Oligonucleotid mit der Sequenz SEQ ID 2 hybridisiert **nicht selektiv** mit einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus*, da es auch in *A. Punctata* zu finden ist (siehe Machatt et al., EMBL Database Acc. Num. K01134). Deswegen sind Ansprüche 8-14 unklar (Art. 6 PCT).
- 4) Ansprüche 7-10 sind unklar (Art. 6 PCT), denn sie sind von Anspruch 6 abhängig, wobei sie jedoch nicht alle seine Merkmale aufweisen: Anspruch 6 bezieht sich eindeutig auf ein Molekül mit der Sequenz SEQ ID 1 oder mit der hierzu komplementären Sequenz, während Ansprüche 7-10 sich auf kürzere Oligonucleotide beziehen.
- 5) Anspruch 20 ist überflüssig und verstösst deshalb gegen die Erfordernisse des Art. 6 PCT, denn die in den Ansprüchen 15-19 beanspruchten Kits können nur

verwendet werden, um die nachzuweisenden Bakterien durch einen Unterschied in mindestens einer Nucleotidposition von den nicht-nachzuweisenden zu unterscheiden, da sie lediglich von einem Nucleinsäuremolekül gekennzeichnet sind.

Anspruch 20 hätte somit gestrichen werden sollen.

- 6) Anspruch 21 ist unklar (Art. 6 PCT), denn er bezieht sich auf ein "Nucleinsäuremolekül gemäss Anspruch 6", wobei Anspruch 6 sich jedoch auf ein Kit bezieht.
- 7) Ansprüche 22-25 sind unklar (Art. 6 PCT), da die ausgenommenen Sequenzen nicht deutlich identifiziert sind (siehe Abb. 7, 9 und 10).
- 8) Ausserdem zeigt die Beschreibung deutlich, dass die Erfindung nur auf dem Nachweis von *S. aureus* basiert (beispiel 1). Deswegen sind die obengenannten Ansprüche 1 und 22 auch unklar, denn sie beziehn sich auf Moleküle, die von einer undefinierten *Staphylococcus* Spezies stammen, wobei jedoch Beispiel 1 unzweideutig zeigt, dass nur *S. aureus* von Interesse ist.

Unser Zeichen: 9366
Internationale Patentanmeldung PCT/EP 98/04510
BioteCon GmbH

Patentansprüche 1 bis 33
gemäß Art. 34 Kapitel II PCT

1. Kit zum analytischen Nachweis von Bakterien der Gattung *Staphylococcus*, **gekennzeichnet** durch mehr als ein Nucleinsäuremolekül als Primer und/oder Sonde, wobei mindestens eines der Nucleinsäuremoleküle selektiv an RNA oder DNA einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* hybridisiert, wobei es mindestens 10 aufeinanderfolgende Nucleotide des Bereiches zwischen -113 und +58 relativ zum 3'-Ende der 23S rDNA von einem *Staphylococcus*-Isolat oder die zu ihnen komplementären Nucleotide beinhaltet.

2. Kit zum analytischen Nachweis von Bakterien der Gattung *Staphylococcus*, **gekennzeichnet** durch mehr als ein Nucleinsäuremolekül als Primer und/oder Sonde, wobei mindestens eines der Nucleinsäuremoleküle selektiv an RNA oder DNA einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* hybridisiert, wobei es min-

GEÄNDERTES BLATT

destens 10 aufeinanderfolgende Nucleotide des Bereiches zwischen -113 und +58 relativ zum 3'-Ende der 23S rDNA von *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) oder die zu ihnen komplementären Nucleotide beinhaltet.

3. Kit zum analytischen Nachweis von Bakterien der Gattung *Staphylococcus*, *gekennzeichnet* durch mehr als ein Nucleinsäuremolekül als Primer und/oder Sonde, wobei mindestens eines der Nucleinsäuremoleküle selektiv an RNA oder DNA einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* hybridisiert, wobei es mindestens 10 aufeinanderfolgende Nucleotide des Bereiches von

- (i) Nucleotidposition 54 bis 83 von SEQ ID NO 1 oder
- (ii) Nucleotidposition 100 bis 166 von SEQ ID NO 1 oder
- (iii) den zu (i) oder (ii) komplementären Sequenzen

beinhaltet.

4. Kit zum analytischen Nachweis von Bakterien der Gattung *Staphylococcus*, *gekennzeichnet* durch mehr als ein Nucleinsäuremolekül als Primer und/oder Sonde zum Nachweis der An- oder Abwesenheit von Bakterien, welche einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* angehören, wobei mindestens eines der Nucleinsäuremoleküle die Unterscheidung von nachzuweisenden Bakterien und nicht-nachzuweisenden Bakterien mittels Verfahren der Nucleinsäureamplifikation und/oder Nucleinsäurehybridisierung unter geeigneten Reaktionsbedingungen ermöglicht und wobei diese Unterscheidung durch eine unterschiedliche Nucleinsäuresequenz der genomischen DNA und/oder RNA von nachzuweisenden gegenüber nicht-nachzuweisenden Bakterien an mindestens einer Basenposition im Bereich der SEQ ID NO: 1 oder der hierzu komplementären Sequenz möglich ist.

5. Kit zum analytischen Nachweis von Bakterien der Gattung *Staphylococcus*, *gekennzeichnet* durch mehr als ein Nucleinsäuremole-

kül als Primer und/oder Sonde zum Nachweis der An- oder Abwesenheit von Bakterien, welche einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* angehören, wobei mindestens eines der Nucleinsäuremoleküle die Unterscheidung von nachzuweisenden Bakterien und nicht-nachzuweisenden Bakterien mittels Verfahren der Nucleinsäurehybridisierung und/oder Nucleinsäureamplifikation unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen ermöglicht und wobei diese Unterscheidung durch eine unterschiedliche Nucleinsäuresequenz der genomischen DNA und/oder RNA von nachzuweisenden gegenüber nicht-nachzuweisenden Bakterien an mindestens einer Basenposition in

- (i) dem Bereich 54 bis 83 von SEQ ID NO 1 oder
- (ii) dem Bereich 100 bis 166 von SEQ ID NO 1 oder
- (iii) der zum Bereich gemäß (i) oder (ii) komplementären Sequenz

möglich ist.

6. Kit nach Anspruch 5, *gekennzeichnet* durch ein Nucleinsäuremolekül, das die SEQ ID NO 1 oder die hierzu komplementäre Sequenz besitzt.

7. Kit nach Anspruch 6, *gekennzeichnet* durch ein Nucleinsäuremolekül mit gegenüber einem Nucleinsäuremolekül gemäß Anspruch 6 verkürzter Sequenz, und zwar

- (i) einer Sequenz des Bereichs oder im Bereich der Nucleotidpositionen 54 bis 83 oder
- (ii) einer Sequenz des Bereichs oder im Bereich der Nucleotidpositionen 100 bis 166 oder
- (iii) einer Sequenz, die zu einer Sequenz gemäß (i) oder (ii) komplementär ist.

8. Kit nach Anspruch 6, *gekennzeichnet* durch ein Nucleinsäuremolekül mit gegenüber einem Nucleinsäuremolekül gemäß Anspruch 6 verkürzter Sequenz, nämlich

- (i) der SEQ ID NO 2 oder
- (ii) der SEQ ID NO 3 oder
- (iii) der SEQ ID NO 4 oder
- (iv) der zu (i), (ii) und (iii) jeweils komplementären Sequenz.

9. Kit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *gekennzeichnet* durch ein Nucleinsäuremolekül, das von einem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche abweicht, jedoch hinsichtlich seiner Sequenz bei mindestens 10 aufeinanderfolgenden Nucleotiden seiner Nucleotidkette

- (i) mit dem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche identisch ist oder
- (ii) in 9 von 10 aufeinanderfolgenden Nucleotiden mit dem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche übereinstimmt oder
- (iii) in 8 von 10 aufeinanderfolgenden Nucleotiden mit dem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche übereinstimmt oder
- (iv) zu mindestens 90 % mit dem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche homolog ist.

10. Kit nach Anspruch 9, dadurch *gekennzeichnet*, daß das Nucleinsäuremolekül 10 bis 250 und vorzugsweise 15 bis 30 Nucleotide lang ist, insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß es das Nucleinsäuremolekül mit der Sequenz SEQ ID NO 5 ist.

11. Kit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß das Nucleinsäuremolekül einzelsträngig oder doppelsträngig vorliegt.

12. Kit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß das Nucleinsäuremolekül

- (i) als DNA oder
- (ii) als (i) entsprechende RNA oder
- (iii) als PNA vorliegt,

wobei das Nucleinsäuremolekül gegebenenfalls in einer für analytische Nachweisverfahren, insbesondere auf Basis von Hybridisierung und/oder Amplifizierung, an sich bekannten Weise modifiziert ist.

13. Kit nach Anspruch 12, dadurch *gekennzeichnet*, daß das Nucleinsäuremolekül dadurch modifiziert ist, daß bis zu 10 % der Nucleotide, insbesondere 1 oder 2 Nucleotide, durch für Sonden und/oder Primer an sich bekannte analoge Bausteine ersetzt sind, insbesondere durch Nucleotide, die bei Bakterien nicht natürlich vorkommen.

14. Kit nach Anspruch 12 oder 13, dadurch *gekennzeichnet*, daß das Nucleinsäuremolekül dadurch oder zusätzlich dadurch modifiziert bzw. markiert ist, daß es in einer für analytische Nachweisverfahren an sich bekannten Weise ein oder mehrere radioaktive Gruppen, farbige Gruppen, fluoreszierende Gruppen, Gruppen zur Immobilisierung an fester Phase und/oder Gruppen für eine indirekte oder direkte Reaktion, insbesondere eine enzymatische Reaktion, aufweist, insbesondere mit Hilfe von Antikörpern, Antigenen, Enzymen und/oder Substanzen mit Affinität zu Enzymen oder Enzymkomplexen, oder daß es in einer für analytische Nachweisverfahren an sich bekannten Weise andersartig modifizierte bzw. modifizierende Gruppen aufweist.

15. Verwendung eines Kits gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zum Nachweis der An- oder Abwesenheit von Bakterien, welche einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* angehören.

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* verschiedene Stämme von *Staphylococcus aureus* umfaßt.

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch *gekennzeichnet*, daß es sich bei der Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* ausschließlich um *Staphylococcus aureus*-Stämme handelt.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch *gekennzeichnet*, daß man eine Nucleinsäurehybridisierung und/oder eine Nucleinsäureamplifikation durchführt.

19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch *gekennzeichnet*, daß man eine Polymerase-Kettenreaktion als Nucleinsäureamplifikation durchführt.

20. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch *gekennzeichnet*, daß man den Nachweis dadurch durchführt, daß man die nachzuweisenden Bakterien von nicht-nachzuweisenden Bakterien anhand von Unterschieden der genomischen DNA und/oder RNA an mindestens einer Nucleotidposition im Bereich eines Nucleinsäuremoleküls gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 unterscheidet.

21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch *gekennzeichnet*, daß man anhand von Unterschieden im Bereich eines Nucleinsäuremoleküls gemäß Anspruch 6 unterscheidet.

22. Nucleinsäuremolekül, welches selektiv an RNA oder DNA einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* hybridisiert, dadurch *gekennzeichnet*, daß es mindestens 10 aufeinanderfolgende Nucleotide des Bereiches zwischen -113 und +58 relativ zum 3'-Ende der 23S rDNA von einem *Staphylococcus*-Isolat oder die zu

ihnen komplementären Nucleotide beinhaltet, ausgenommen ein Nucleinsäuremolekül, das eine Sequenz gemäß Figur 1 bis 10 besitzt.

23. Nucleinsäuremolekül, welches selektiv an RNA oder DNA einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* hybridisiert, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens 10 aufeinanderfolgende Nucleotide des Bereiches zwischen -113 und +58 relativ zum 3'-Ende der 23S rDNA von *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) oder die zu ihnen komplementären Nucleotide beinhaltet, ausgenommen ein Nucleinsäuremolekül, das eine Sequenz gemäß Figur 1 bis 10 besitzt.

24. Nucleinsäuremolekül, welches selektiv an RNA oder DNA einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* hybridisiert, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens 10 aufeinanderfolgende Nucleotide des Bereiches von

(i) Nucleotidposition 54 bis 83 von SEQ ID NO 1 oder
(ii) Nucleotidposition 100 bis 166 von SEQ ID NO 1 oder
(iii) den zu (i) oder (ii) komplementären Sequenzen
beinhaltet, ausgenommen ein Nucleinsäuremolekül, das eine Sequenz gemäß Figur 1 bis 10 besitzt.

25. Nucleinsäuremolekül zum Nachweis der An- oder Abwesenheit von Bakterien, welche einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* angehören, dadurch gekennzeichnet, daß es die Unterscheidung von nachzuweisenden Bakterien und nicht-nachzuweisenden Bakterien mittels Verfahren der Nucleinsäurehybridisierung und/oder Nucleinsäureamplifikation unter geeigneten Reaktionsbedingungen ermöglicht und diese Unterscheidung durch eine unterschiedliche Nucleinsäuresequenz der genomischen DNA und/oder RNA von nachzuweisenden gegenüber nicht-nachzuweisenden Bakterien an mindestens einer Basenposition im Bereich der SEQ

ID NO: 1 oder der hierzu komplementären Sequenz möglich ist, ausgenommen ein Nucleinsäuremolekül, das eine Sequenz gemäß Figur 1 bis 10 besitzt.

26. Nucleinsäuremolekül zum Nachweis der An- oder Abwesenheit von Bakterien, welche einer Gruppe von Bakterien der Gattung *Staphylococcus* angehören, dadurch gekennzeichnet, daß es die Unterscheidung von nachzuweisenden Bakterien und nicht-nachzuweisenden Bakterien mittels Verfahren der Nucleinsäurehybridisierung und/oder Nucleinsäureamplifikation unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen ermöglicht und diese Unterscheidung durch eine unterschiedliche Nucleinsäuresequenz der genomischen DNA und/oder RNA von nachzuweisenden gegenüber nicht-nachzuweisenden Bakterien an mindestens einer Basenposition in

- (i) dem Bereich 54 bis 83 von SEQ ID NO 1 oder
 - (ii) dem Bereich 100 bis 166 von SEQ ID NO 1 oder
 - (iii) der zu (i) oder (ii) komplementären Sequenz
- möglich ist, ausgenommen ein Nucleinsäuremolekül, das eine Sequenz gemäß Figur 1 bis 10 besitzt.

27. Nucleinsäuremolekül, dadurch gekennzeichnet, daß es die SEQ ID NO 1 oder die hierzu komplementäre Sequenz besitzt.

28. Nucleinsäuremolekül mit gegenüber einem Nucleinsäuremolekül gemäß Anspruch 27 verkürzter Sequenz, und zwar

- (i) einer Sequenz des Bereichs oder im Bereich der Nucleotidpositionen 54 bis 83 oder
- (ii) einer Sequenz des Bereichs oder im Bereich der Nucleotidpositionen 100 bis 166 oder
- (iii) einer Sequenz, die zu einer Sequenz gemäß (i) oder (ii) komplementär ist.

29. Nucleinsäuremolekül mit gegenüber einem Nucleinsäuremolekül gemäß Anspruch 27 verkürzter Sequenz, nämlich

- (i) der SEQ ID NO 3 oder
- (ii) der SEQ ID NO 4 oder
- (iii) der zu (i) und (ii) jeweils komplementären Sequenz.

30. Nucleinsäuremolekül, dadurch *gekennzeichnet*, daß es hinsichtlich seiner Sequenz bei mindestens 10 aufeinanderfolgenden Nucleotiden seiner Nucleotidkette

- (i) mit einem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der Ansprüche 22 bis 29 identisch ist oder
- (ii) in 9 von 10 aufeinanderfolgenden Nucleotiden mit einem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der Ansprüche 22 bis 29 übereinstimmt oder
- (iii) in 8 von 10 aufeinanderfolgenden Nucleotiden mit einem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der Ansprüche 22 bis 29 übereinstimmt oder
- (iv) zu mindestens 90 % mit einem Nucleinsäuremolekül gemäß einem der Ansprüche 22 bis 29 homolog ist.

31. Nucleinsäuremolekül, dadurch *gekennzeichnet*, daß es die SEQ ID NO 5 oder die hierzu komplementäre Sequenz besitzt.

32. Nucleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 22 bis 30, dadurch *gekennzeichnet*, daß es 10 bis 250 und vorzugsweise 15 bis 30 Nucleotide lang ist.

33. Nucleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 22 bis 32, dadurch *gekennzeichnet*, daß das Nucleinsäuremolekül einzelsträngig oder doppelsträngig vorliegt.

1/8

Fig. 1

TAGTCACCAG ACATATGAAT GTAATTTATA CATTCAAAAC TAGATAGTAA
GTAAAAGTGA 60

TTTTGCTTCG CAAAACATTT ATTTTGATTA AGTCTTCGAT CGATTAGTAT
TCGTCAGCTC 120

CACATGTCAC CATGCTTCCA CCTCGAACCT ATTAACCTCA TCATCTTTGA
GGGATCTTAT 180

AACCGAAGTT GGGAAATCTC ATCTTGAGGG GGGCTTCATG CTTAGATGCT
TTCAGCACTT 240

ATCCCGTCCA CACATAGCTA CCCAGCTATG CCGTTGGCAC GACAACTGGT
ACACCAGAGG 300

TATGTCCATC CCGGTCCTCT CGTACTAAGG ACAGCTCCTN TCAAATTGCC
TACGNCCANG 360

ACGGATAGGG ACCGAACTGT TTTCACGACG GTNCTGAACC

400

Fig. 2

TCGACTACCA TCGACGCTAA GGAGCTTAAC TTCTGTGTTC GGCATGGGAA
CAGTGTGACT 60

CCTTGCTATA GTCACCAGAC ATATGAATGT AATTATACAT TCCAAACTAG
ATAGTAAGTA 120

AAAGTGATTT GCTTCGCCAA ACATTTATTT TGATTAAGTC TTCGATCGAT
TAGTATTCGT 180

CAGCTCCACA TGTCACCATG CTTCCANCTN GAA

213

3/8

Fig. 3

ATTCGTCAGC TCCACATGTC ACCATGCTTC CACCTCGAAC CTATTAACCT
CATCATCTTT 60

GAGGGATCTT ATAACCGAAG TTGGGAAATC TCATCTTGAG GGGGGTTCAT
GCTAGATGCT 120

TCAGACTATC CCGTCCACAC ATGTAACCAG NATGCGTGGA CGCATGGAAC
AGGGATGTCA 180

TCCG

184

418

Fig. 4

CCCGTGAAAG ATGATGAGGT TAATAGGTTT GAGGTGGAAG CATGGTGACA
TGTGGAGCGT 60

GACGAATACG TAATTGA

77

5/8

Fig. 5

CGAATACTAA TCGATCGAAG ACTTAATCAA AATAAATGTT TTGCGACNAA

50

6/8

Fig. 6

AATCGTCGAA ACTTAATCAA AATAAATGTT TTGCGACAAA TCACTTTTAC
TTACTATCTA 60

7/8

Fig. 7

```

      10      20      30      40      50      60
TTTCCCAACTTCGGTTATAAGATCCCTCAAAGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGA
      |||
      GATCCCTCAAAGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGA
      | 10      20      30      40
      -----
      70      80      90      100      110      120
AGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATACTAATCGATCGAAGACTTAATCAAAATAAAT
      |||
AGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATACTAATCGATCGAGGGCTTAACCAAAATAAAT
      | 50      60      70      80      90      100
      -----
      - 130      140      150      160      170
GTTTTGCGAAGCAAAATCACTTTTACTTACTATCTAGTTTTGAATGTATAA
      |||
GTTTTGCGA--CAAGATCACTTTTACTTACTATCTAGTTTTGAATGTATAATTACATTC
      | 110      120      130      140      150
      -----
ATATGTCTGGTGACTATAGCAAGGAGGTCACACCTGTTCCCATGCCGAACACAGAAGTTA
160      170      180      190      200      210

```

Fig. 8

```

      GATCCCTCAAAGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGA
      |||
      GATCCCTCAAAGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGA
      | 10      20      30      40
      -----
      70      80      90      100
AGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATACTAATCGATC
      |||
AGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATACTAATCGATC
      | 50      60      70
      -----

```

8/8

Fig. 9

```

                                10      20      30
                                TTTCCCAACTTCGGTTATAAGATCCCTCAA
                                |||
TCTAAGCATGAAGCCCCCTCAAGATGAGATTTCCCAACTTCGGTTATAAGATCCCTCAA
                                |||
2790      2800      2810      2820      2830      2840

                                40      50      60      70      80      90
AGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGAAGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATAC
|||
AGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGAAGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATAC
|||
2850      2860      2870      2880      2890      2900

- 100      110      120      130      140      150
TAATCGATCGAAGACTTAATCAAAATAAATGTTTTGCGAAGCAAAATCACTTTTACTTAC
|||

TAATCGATCGAAGACTTAATCAA
2910      2920

```

Fig. 10

```

                                10      20      30
                                TTTCCCAACTTCGGTTATAAGATCCCTCAA
                                |||
TCTAAGCATGAAGCCCCCTCAAGATGAGATTTCCCAACTTCGGTTATAAGATCCCTCAA
7990      8000      8010      8020      8030      8040

                                40      50      60      70      80      90
AGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGAAGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATAC
|||
AGATGATGAGGTTAATAGGTTTCGAGGTGGAAGCATGGTGACATGTGGAGCTGACGAATAC
|||
8050      8060      8070      8080      8090      8100

- 100      110      120      130      140      150
TAATCGATCGAAGACTTAATCAAAATAAATGTTTTGCGAAGCAAAATCACTTTTACTTAC
|||
TAATCGATCGAGGGCTTAACCAAAATAAATGTTTTGCGAAGCAAAATCACTTTTACTTAC
|||
8110      8120      8130      8140      8150      8160

                                160      170
TATCTAGTTTTGAATGTATAA
|||
TATCTAGTTTTGAATGTATAAATTACATTCATATGTCTGGTGACTATAGCAAGGAGGTCA
8170      8180      8190      8200      8210      8220

```

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9366-BioteCon | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/ 04510 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/07/1998 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/07/1997 |
| Anmelder BIOTECON GESELLSCHAFT et al. | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**STAPHYLOCOCCUS-SPEZIFISCHES NUCLEINSÄUREMOLEKÜL, KIT UND VERWENDUNG
NUCLEINSÄUREMOLEKÜL, NUCLEINSAUREMOLEKUL, KIT UND VERWENDUNG**

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



keine der Abb.



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04510

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12Q

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| X | <p>DATABASE EMBL(EMPRO) EMBL, Heidelberg Accession Number: L36472, 17. November 1994 C.J.GREEN ET AL.: "An unusual rRNA-tRNA gene organisation in S. aureus" XP002088806 EMBL Nucleotide sequence siehe Zusammenfassung --- -/-</p> | 1-6, 9-14 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. April 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luzzatto, E

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>DATABASE EMBL(EMPRO) EMBL, Heidelberg Accession Number: L11530, 30. Juni 1993 GREEN C.J. ET AL.: "S. aureus transfer RNA sequence with two RNAs" XP002088803 siehe Zusammenfassung</p> | 1-5,9-14 |
| X | <p>& GREEN C.J. ET AL.: "S. aureus has clustered tRNA genes" J. BACTERIOL., Bd. 175, 1993, Seiten 5091-5096, siehe Seite 5092, Spalte 2, Zeile 25 - Zeile 27; Abbildung 2 ---</p> | 1-5,9-14 |
| X | <p>DATABASE EMBL(EMPRO) EMBL, Heidelberg Accession Number: K01134, 13. Juni 1985 MACHATT M.A.: "A. punctata 23S ribosomal RNA" XP002088804 siehe Zusammenfassung ---</p> | 9-12 |
| X | <p>DATABASE EMBL(EMPRO) EMBL, Heidelberg Accession Number: X68425, 29. März 1993 LUDWIG ET AL.: "S. aureus gene for 23S RNA" XP002088805 siehe Zusammenfassung & LUDWIG ET AL.: "Complete 23S ribosomal RNA sequences of Gram-positive bacteria with a low DNA G+C content" SYST. APPL. MICROBIOL., Bd. 15, 1992, Seiten 487-501, XP002008633 ---</p> | 1-3 |
| A | <p>US 5 582 975 A (C.L.MILLIMAN) 10. Dezember 1996 siehe Spalte 2, Zeile 56 - Spalte 3, Zeile 23; Ansprüche ---</p> | 1-22 |
| A | <p>WO 90 14444 A (GENE-TRAK SYSTEMS) 29. November 1990 siehe Seite 4, Zeile 25 - Seite 6, Zeile 21 siehe Seite 9, Zeile 15 - Zeile 27; Ansprüche ---</p> | 1-22 |
| A | <p>WO 93 11264 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS) 10. Juni 1993 siehe Seite 7, Zeile 6 - Seite 11, Zeile 22; Abbildung 1 ---</p> | |
| | --- | |
| | -/-- | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|--------------|---|--------------------|
| P,X X | <p>DATABASE WPI Week 9747 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-374922 XP002100941 & CA 2 194 411 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC.), 6. Juli 1997 siehe SEQ ID 3803, 4944, 4751, 5119, 4630, 5118 siehe Zusammenfassung -----</p> | 1-22 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/04510

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5582975 | A | 10-12-1996 | US 5292874 A | 08-03-1994 |
| WO 9014444 | A | 29-11-1990 | AT 127529 T | 15-09-1995 |
| | | | AU 5810490 A | 18-12-1990 |
| | | | CA 2031498 A | 24-11-1990 |
| | | | DE 69022167 D | 12-10-1995 |
| | | | DE 69022167 T | 15-02-1996 |
| | | | EP 0426837 A | 15-05-1991 |
| | | | JP 4500310 T | 23-01-1992 |
| | | | US 5582974 A | 10-12-1996 |
| WO 9311264 | A | 10-06-1993 | AT 165622 T | 15-05-1998 |
| | | | AU 3148593 A | 28-06-1993 |
| | | | CA 2125141 A | 10-06-1993 |
| | | | DE 69225333 D | 04-06-1998 |
| | | | DE 69225333 T | 24-09-1998 |
| | | | EP 0620862 A | 26-10-1994 |
| | | | ES 2114957 T | 16-06-1998 |
| | | | JP 7501699 T | 23-02-1995 |
| | | | LT 1511 A | 26-06-1995 |
| | | | LV 10311 A, B | 20-10-1994 |
| | | | MX 9206974 A | 01-06-1993 |
| | | | US 5753467 A | 19-05-1998 |